

BEST AVAILABLE COPY

CATAPLASM**Publication number:** JP60152414**Publication date:** 1985-08-10**Inventor:** KOMATSU HIDEO**Applicant:** POLA KASEI KOGYO KK**Classification:****- international:** A61K9/70; A61K9/00; A61K9/127; A61K9/70;
A61K9/00; A61K9/127; (IPC1-7): A61K9/00; A61K9/70**- european:** A61K9/127**Application number:** JP19840008500 19840123**Priority number(s):** JP19840008500 19840123**Report a data error here****Abstract of JP60152414**

PURPOSE:A cataplasm suitable for medical use, cosmetic used, etc., releasing an active substance to scalf skin without absorbing liposome endemically, showing sufficient medical effect, obtained by adding liposome containing an active substance to a cataplasm base component.

CONSTITUTION:Liposome containing an active substance is added to a cataplasm base component, to give a cataplasm. Liposome containing an active substance, for example, can be obtained by dissolving a liposome film-forming material (lipid) in an organic solvent (e.g., chloroform, metahnl, etc.), distilling away the solvent to form a film (thin film of lipid), adding an aqueous solution of an active substance to the film, followed by shaking, stirring, etc. An active substance (e.g., anti-inflammatory agent, remedy for pimples, etc.) is added to liposome, which is added to a cataplasm base, to obtain a cataplasm capable of showing sufficient medical effect without causing various problems.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

XP-002313604

(C) WPI/Derwent

AN - 1985-233761 [25]

A - [001] 014 04- 06- 074 075 076 09- 141 143 144 155 163 166 169 170 171
230 231 24- 240 252 431 440 466 472 477 481 483 52& 525 55& 645 664
665 688 728

AP - JP19840008500 19840123

CPY - POKK

DC - A96 B07 D21 D22

DR - 0011-U 0076-U

FS - CPI

IC - A61K9/70

KS - 0044 0231 0409 1283 1319 1462 2001 2434 2482 2499 2528 2723 2761 2766
2820 3178 3198 3286

MC - A12-V01 A12-V04 B01-C02 B04-B01B B06-D01 B12-A07 B12-D06 B12-D07
B12-L02 B12-M02 D08-B09

M1 - [03] M423 M431 M782 M903 Q254 R033 R041 V772

M2 - [01] M431 M782 M903 M910 P420 Q254 R033 R041 S004 S132 S133 S134 S142
S217 S311 S317 S511 S517 S521 S603 S620 U520

M5 - [02] D014 D022 D601 G013 G100 H2 H211 H5 H541 H6 H602 H641 H8 J0 J012
J1 J171 J3 J331 M210 M211 M240 M272 M281 M311 M321 M342 M372 M391 M412
M431 M511 M520 M531 M540 M782 M903 M910 P420 Q254 R033 R041

M6 - [04] M903 P420 P432 P617 P942 P943 Q254 R033 R041 R111 R263

PA - (POKK) POLA KASEI KOGYO KK

PN - JP60152414 A 19850810 DW198538 006pp

PR - JP19840008500 19840123

XA - C1985-101452

XIC - A61K-009/70

AB - J60152414 Novel cataplasm for medical or cosmetic use comprises active substance-contg. liposome added to cataplasm base component. Liposome contg. active substance is used as carrier for drugs and applied to skin, liposome is adsorbed or broken at surface of skin and the active substance is released over the surface of skin without percutaneous absorption of liposome itself. The active substance is e.g. an antiinflammatory, antihistamine, antipsoriatic, wound treatment agent, melanogenesis inhibitor or skin softener.

- For example, kaolin (10.0 wt.%) was dispersed into purified water (35.0 wt.%) and a mixt. comprising Al(OH)₃ (0.2 wt.%), NaCMC (1.0 wt.%), propylene glycol (10.0 wt.%) and glycerine (20.0 wt.%) was blended thoroughly. A soln. of lactic acid (1.4 wt.%) and indomethacin-contg. liposome (22.4 wt.%) was added and the mixt. coated over a nylon-PET nonwoven base to give a cataplasm.

IW - CATAPLASM ACTIVE COMPONENT RELEASE AGENT SKIN LIPOSOME ABSORB

IKW - CATAPLASM ACTIVE COMPONENT RELEASE AGENT SKIN LIPOSOME ABSORB

NC - 001

OPD - 1984-01-23

ORD - 1985-08-10

PAW - (POKK) POLA KASEI KOGYO KK

TI - Cataplasm with active component in liposomes - which release agent on skin without liposome absorption

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 昭60-152414

⑬ Int.Cl.

A 61 K 9/70
9/00

識別記号

庁内整理番号

6742-4C
6742-4C

⑭ 公開 昭和60年(1985)8月10日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 バツプ剤

⑯ 特 願 昭59-8500

⑰ 出 願 昭59(1984)1月23日

⑱ 発 明 者 小 松 秀 雄 横浜市神奈川区高島台27番地の1 ポーラ化成工業株式会
社研究所内

⑲ 出 願 人 ポーラ化成工業株式会 静岡市弥生町六四八番地
社

⑳ 代 理 人 弁理士 南 孝 夫

明 細 書

1. 発明の名称

パ ッ プ 剤

2. 特許請求の範囲

1. パップ剤基剤成分中に活性物質含有リボソームを添加せしめてなることを特徴とするパップ剤

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規なパップ剤に関するものであり、さらに詳しくは、基剤成分中に活性物質を含有したリボソームを添加せしめてなることを特徴とするパップ剤に関するものである。

本発明者は、活性物質を含有したリボソームを薬物担体として皮膚に適用させると、皮膚表面においてリボソームの吸着あるいは崩壊を経て、リボソーム自体は経皮吸収されることなく、含有活性物質が皮表に放出されるとの知見を得て、これを、薬物の吸収を長時間にわたり効果的に持続することの必要なパップ剤に応用する

ことに成功した。本発明はかかる知見に基づくものである。

一般にパップ剤、すなわち、カオリン、グリセリン、水および揮発性成分などを混和して膏体を製し、これを使用時にリント布などの布片上に塗布して患部に貼布、消炎鎮痛などの効果を期待するというパップ剤は古くから知られている。また、使用の利便などのため、あらかじめシート状の形態にしたパップ剤もすでに数多く市販されている。この種のパップ剤は、布または不織布などのシート状支持体にあらかじめパップ剤膏体を展延し薬面を適当な保護フィルムで被覆しておき、使用に当って保護フィルムを剥ぎとつて直ちに患部に貼付して使用できるようにしたものであるが、その膏体は通常、水溶性高分子溶液あるいは樹脂などのエマルジョンに吸熱剤、保湿剤、粘着剤を添加し、さらに有効成分を配合練合して得られている。しかしながら、これらの従来のパップ剤においては、膏体中に薬物の有効成分が配合されていても、

実際には皮膚角質層のバリアー機能のため、その薬物の吸収量は少なく、充分な薬効は期待できないものであつた。これらの解決手段として、各種吸収促進剤の使用が一部に試みられているが、例えば皮膚の不可逆的変成の問題や皮膚に対する刺激性の問題があり、未だ有効適切な解決手段は得られていないのが現状である。

本発明者は、上記の問題点を解決すべく鋭意研究した結果、リポソーム中に活性物質を含有させ、それをパップ剤基剤中に添加することにより、種々の問題点を生ずることなく、充分な薬効が発揮し得るという新規な本発明のパップ剤を提供することに成功した。

すなわち、本発明はパップ剤基剤成分中に活性物質含有リポソームを添加せしめてなることを特徴とするパップ剤に関するものである。

本発明に適用される活性物質含有リポソームは、例えば次の如く作製される。

(1) リポソーム皮膜形成材料(脂質)を有機溶媒に溶解し、該溶媒を留去して皮膜(脂質薄

膜)を形成した後活性物質水溶液又は活性物質パッファー水溶液を加え振盪・振盪攪拌して活性物質含有リポソームを作製する。

(2) リポソーム皮膜形成材料(脂質)と活性物質とを有機溶媒に溶解し、該溶媒を留去して皮膜(脂質薄膜)を形成した後、水又は水性溶液を加え振盪・振盪攪拌して活性物質含有リポソームを作製する。

(3) リポソーム皮膜形成材料(脂質)を有機溶媒に溶解し、該溶媒を留去して皮膜(脂質薄膜)を形成した後、水又は水性溶液又はパッファー水溶液を加え振盪・振盪攪拌して作製されるリポソーム溶液に活性物質水溶液又は活性物質パッファー水溶液を混合して活性物質含有リポソームとする。

上記の各活性物質含有リポソームは目的とする薬効、剤型等に応じて適宜選択され、その調製方法も、特定はされない。また、活性物質が水溶性の場合は(1)~(3)のリポソームの調製方法がいずれも有利に使用され、活性物質が脂溶性

の場合は(2)のリポソームの調製方法が有利に使用されるものである。上記(3)の方法は、水溶性活性物質が振盪、攪拌や超音波処理に適さない物質を用いるときに特に有効である。

本発明に適用される活性物質含有リポソームの製造方法を詳細に述べると、例えば、リポソーム皮膜形成材料(脂質)を単独で又はこれと所望の脂溶性の活性物質とを有機溶媒に溶解し、ナス型フラスコで減圧乾固することにより該溶媒を留去して皮膜(脂質薄膜)を形成させた後、水又は水性溶液又はパッファー水溶液あるいは所望の水溶性の活性物質を含有した水溶液又はパッファー水溶液を添加し、相転移温度以上で振盪、又は振盪攪拌してリポソーム溶液又は活性物質含有リポソームを得る。この際、必要に応じて相転移温度以上にて超音波処理を行つてもよく、かくして所望のリポソーム(約0.2~10 μ 程度の粒子)が得られる。(超音波処理が30秒~10分程度の場合マルチラメラーになりやすく、60分~120分程度の場合ユニラメラーになりや

すい。)次いでリポソーム溶液又は活性物質含有リポソーム溶液に水溶性の活性物質の水溶液又はパッファー水溶液を混合して最終の活性物質含有リポソームを得る。かかる製造方法において用いられる有機溶媒としては、リポソーム皮膜形成材料(脂質)を溶解させることのできる溶媒でよく、その例としては、クロロホルム、エーテル、メタノール、ベンゼン等が挙げられる。パッファー水溶液中に用いられるパッファー剤は常用されている緩衝剤、例えばリン酸(1Na、2Na)パッファー、トリス塩酸パッファー、クエン酸パッファー等が適量用いられる。

上記の如くして得られた活性物質含有リポソームはパップ剤基剤成分中に必要量、例えば、リポソーム皮膜形成材料が、0.01~30重量%含有されるような量で添加して常法によりパップ剤を製造する。

本発明のパップ剤は、医療用あるいは化粧品用等その用途に応じて有効に使用することもできる。

本発明において使用される活性物質含有リポソームを製造するために用いられるリポソーム皮膜形成材料(脂質)としてはリン脂質例えば、卵黄レシチン、大豆レシチン、フォスファチジルコリン、フォスファチジルイノシトール、フォスファチジルエタノールアミン、フォスファチジルセリン、スフィンゴミエリン、L- β -オレオイル- γ -パルミトイル- α -レシチン、ジパルミトイルレシチン、ジミリスティルレシチン等が挙げられ、これらを一種又は二種以上あるいは混合物として用いることができる。これらリン脂質に加え他のリポソーム皮膜形成材料(脂質)として、例えばコレステロール、エルゴステロール、トリグリセリド、コレステロールエステル、抗酸化剤(例、 α -トコフェロール)、糖の混合物、ジセチルフォスフェート、ステアリルアミン等を混在せしめてもよい。

本発明のパンプ剤に適用される活性物質は水溶性、脂溶性を問わず、皮膚外用剤として使用することのできる物質は、いずれでもよい。例

えば、抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、乾燥治療剤、凍傷治療剤、メラニン生成抑制剤、紫外線吸収剤、瘡瘍治療剤、肌アレ防止剤等がその例である。これらの活性物質は、本発明のパンプ剤におけるリポソームにおいて、水溶性物質はラメラの最外層あるいは、ラメラ間あるいは中心核に位置され、油溶性物質はラメラの疎水部に位置されるものである。また、本発明に用いる活性物質含有リポソームにおいて、好適なリポソーム皮膜形成材料(脂質)と活性物質の組成比は、リポソーム皮膜形成材料(脂質)1重量部に対し、活性物質0.001~10重量部(最も好ましくは0.01~0.1重量部)である。

本発明のパンプ剤に適用される活性物質含有リポソームの経皮吸収の効果を確かめるため、 ^{14}C で標式したリポソームの経皮投与後の挙動について全身オートラジオグラフィーの技法を用いて検討を行った結果は次の通りであった。

(1) 試料の調製

卵黄レシチン127.7mgとコレステロール

31.2mgとジセチルフォスフェート21.9mgからなるリポソーム皮膜形成材料中にマーカーとして ^{14}C -ジパルミトイルフォスファチジルコリン50 μCi (キューリー)を混和し、これとブチルパラベン10mgとを25mlのナス型フラスコ中でクロロホルム5mlに溶解し減圧乾燥させてクロロホルムを留去して脂質薄膜を形成させ、これに水溶液10mlを添加し、相転移温度以上で振盪撹拌した後、超音波処理を2.5分間施しリポソームを作製した。これをLip Iとする。マーカーとして ^{14}C -ジパルミトイルフォスファチジルコリンの代わりに ^{14}C -ブチルパラベン100 μCi を添加して同様の方法で作製したリポソームをLip IIとする。

Lip Iによりレシチンの挙動を、Lip IIによりリポソーム溶液中の活性物質の挙動を追うことができる。

(2) 実験方法

- ① 剃毛したモルモット背部皮膚(4.5×6.5cm)に上記リポソーム溶液Lip I又はLip II

を1ml投与し閉塞して一定時間(6時間~48時間)放置した。

- ② 一定時間経過後、エーテルにより麻酔死させた後、ドライアイス-アセトンでモルモットを凍結し、オートクライオームによつて50 μm のモルモット全身薄切切片を作製した。
- ③ 次いで薄切切片を乾燥させた後、X線フィルムと接触させて冷暗所に保存した。
- ④ 一定時間(1週間~2ヶ月)後にX線フィルムを現像し、 ^{14}C からの β 線により感光した部分の同定を行い、 ^{14}C の挙動についての知見を得た。

(3) 結 果

^{14}C -ブチルパラベンは投与後皮膚から体内へ移行し、6時間で既にボウコウに高い放射活性が見出された。一部小腸にも放射能が見出されており、この事から、 ^{14}C -ブチルパラベンには、経皮吸収後、腎臓→ボウコウを経て尿中排泄される経路と、肝臓→胆汁→小

腸から尿中排泄される経路とが存在する事が明らかとなつた。

^{14}C -ジパルミトイルフォスファチジルコリンについては、投与後48時間に於いても、皮膚投与部位に ^{14}C の活性が見られるのみで体内への移行は検出されなかつた。

これらの実験結果から、本発明に係るリポソームがそれ自体経皮吸収されないが、含有活性物質は吸収されて体内に移行することが確認された。

なお、別に、水溶性物質を用いたリポソームの場合でも、 ^{14}C -ジパルミトイルフォスファチジルコリンの吸収は認められないことを確認した。

本発明のバップ剤における重要な特徴は、リポソーム皮膜形成材料としてリン脂質に加えてマイナス荷電を有する脂質を用いる場合、得られるリポソームが皮膚への吸着に特に著しいことである。かかるマイナス荷電を有する脂質は、脂質2重膜の構成々分としてリポソーム中に組

込まれるものであつて、具体的には、前述したジセチルフォスフェートの他に、例えばホスファチジン酸、ジステアシルフォスフェート等が挙げられ、これらを1種又は2種以上あるいは混合物として用いるものである。リン脂質とマイナス荷電を有する脂質はモル比2:1~50:1が至適範囲である。マイナス荷電を有する脂質がこれらの数値より少なくなる場合、吸着量が減少するか、あるいは、リポソームの凝集等が生じやすく、用いる意味がなくなる傾向がある。また、マイナス荷電を有する脂質が上記数値より多くなるとリポソームの作製が困難となる。

リポソームの皮膚への吸着に及ぼす荷電状態の影響について、リポソーム溶液-ケラチンパウダー分配実験の方法を用いて検討したところ、マイナス荷電を有する脂質を用いるリポソームが顕著に皮膚に吸着することが見出された。従つて、この吸着により、活性物質を含有したリポソームは活性物質を皮膚表面に運ぶ担体とし

て機能するものである。上記リポソーム溶液-ケラチンパウダー分配実験は次のように行つた。

(1) 試料の調製

(A) リポソーム溶液(10 ml)の調製

下記第1表に示されるリポソーム皮膜形成材料にマーカーとして $2.5 \times 10^{-2} \mu\text{Ci}/\text{ml}$ の ^3H -ジパルミトイルフォスファチジルコリンを添加し、これとブチルパラベン10 mgとを25 mlのナス型フラスコ中でクロロホルム5 mlに溶解し減圧乾固させてクロロホルムを留去して脂質薄膜を形成させ、これに水溶液10 mlを添加し、相転移温度以上で振盪撹拌した後、超音波処理を2.5分間施し3種のリポソーム④、⑤、⑥をそれぞれ作製した。

第 1 表

リポソーム皮膜形成材料 検体	卵黄レシチン	コレステロール	ステアシルアミン	ジセチルフォスフェート
④ (+荷電)	127.7 ^{mg}	31.2 ^{mg}	10.8 ^{mg}	—
⑤ (中性)	127.7	31.2	—	—
⑥ (-荷電)	127.7	31.2	—	21.9 ^{mg}

(B) ケラチンパウダーの調製

人の手掌、足裏から角化した皮膚角質層を採取、乾燥後粉末として100~200メッシュ画分を実験に用いた。

(2) 実験方法

① 上記(A)により調製した各リポソーム2 mlとケラチンパウダー20 mgをバイアルビンに採取し、37℃で混和後、静置する。

② 一定時間経過後にバイアルビン中の溶液をサンプリングし、その溶液について ^3H のカウント測定すると共に、ケラチンパウダーに吸着した ^3H のカウント測定を行つた。

③ 分配係数は次のとおり算出した。

$$\text{分配係数} = \frac{\text{単位重量当りのケラチンパウダー中の } ^3\text{H}}{\text{単位重量当りの溶液中の } ^3\text{H}}$$

④ 検体である3種のリポソームの分配係数を第1図を以て示す。

(3) 結 果

第1図より、20時間経過後においてもプラス荷電の脂質を用いたリポソーム④の場合殆

んどケラチンへの吸着は認められない。また、荷電物質を用いないリポソーム⑩の場合、わずかに吸着が認められるのみであつた。一方、これらに対し、マイナス荷電の脂質を用いたリポソーム⑨のものは著しくケラチンへ吸着することが観察された。

なお、ブチルパラベンに代えて、水溶性物質としてグルコースを用いて同一のマーカースを用い別法で作製したリポソームについても、マイナス荷電を有する脂質による皮膚に対する顕著な吸着が確認された。

次に、本発明のパップ剤に用いられる活性物質含有リポソームの製造例を述べる。

製造例 1

卵黄レシチン 638.5 ㎎、コレステロール 156 ㎎、ジセチルフオスフェート 109.5 ㎎を 100 ml のナス型フラスコ中でクロロホルム 30 ml に溶解し減圧乾固させてクロロホルムを留去して脂質薄膜を形成させた。これにヒドロコチゾン 25 ㎎を含有した水溶液 10 ml を添加し室温で振盪攪

間施し、次いでヒドロコチゾン 0.2 ㎎を含有した水溶液 10 ml を混合して約 0.2 ～ 10 μ 程度の粒子のヒドロコチゾン含有リポソーム約 20.3 ㎎を得た。

後記本発明実施例 1 で得られた基剤と、この基剤中のインドメタシン含有リポソームに替えてインドメタシンそのものを用いた通常のパップ剤用基剤とを用いて、それぞれについて、カラゲニン足浮腫に対する抑制作用の実験を行った。実験方法としては、ラット 1 群 8 例を対象として 1 ㎎カラゲニン 0.05 ml を皮下注射して浮腫を発生せしめ、注射後、浮腫発生部位にすぐパップ剤（ガーゼ 0.5 cm × 1.0 cm を有する絆創膏タイプのパップ剤のガーゼ部分に上記各パップ剤用基剤 100 ㎎を含浸せしめたもの）を展着し、2 時間後、これを除去し、さらに 1 時間後において浮腫の重量測定を行つてカラゲニン浮腫に対する抑制効果を算出した。その結果、本発明のパップ剤は、明らかに通常のパップ剤にくらべ、顕著な抑制作用を有することがみと

められた。リポソームによる経皮吸収の促進効果とそれに伴い薬物の吸収量が高められたことが確認された。

製造例 2

ジパルミトイルフオスファチジルコリン 1277 ㎎とインドメタシン 500 ㎎とを 100 ml のナス型フラスコ中でメタノール-クロロホルム（1 : 1）混合溶媒 50 ml に溶解し減圧乾固させてメタノール-クロロホルム混合溶媒を留去して脂質薄膜を形成させた。これにバツファー（トリス塩酸）pH 6.5 水溶液 10 ml を添加し、45℃で振盪攪拌した後、超音波処理を 2 分間施して約 0.2 ～ 10 μ 程度の粒子のインドメタシン含有リポソーム約 11.8 ㎎を得た。

製造例 3

大豆レシチン 255.4 ㎎をナス型フラスコ中でクロロホルム 10 ml に溶解し減圧乾固させてクロロホルムを留去して脂質薄膜を形成させた。これに精製水 10 ml を添加し室温で振盪攪拌してリポソーム溶液を得た後、0℃で超音波処理 2 分

間施し、次いでヒドロコチゾン 0.2 ㎎を含有した水溶液 10 ml を混合して約 0.2 ～ 10 μ 程度の粒子のヒドロコチゾン含有リポソーム約 20.3 ㎎を得た。

実施例 1

精製水 35.0 重量％にカオリン 10.0 重量％を分散させ、これに水酸化アルミニウム 0.2 重量％、カルボキシメチルセルロースナトリウム 1.0 重量％、プロピレングリコール 10.0 重量％およびグリセリン 20.0 重量％からなる混合物を加え充分混練し、次に乳酸 1.4 重量％とインドメタシン含有リポソーム（製造例 2 により得られたもの）22.4 重量％の混合溶液を加え均一になるまで混練し、得られた基剤をナイロン/PET 不織布よりなる基布上に均一に展延塗布しパップ剤を得た。

実施例 2

精製水 40.0 重量％にベントナイト 5.0 重量％を分散させ、これに水酸化アルミニウム 0.2 重量％、カルボキシメチルセルロースナトリウム 0.5 重量％およびグリセリン 20.0 重量％からな

る混合物を加え攪拌する。次にポリアクリル酸ナトリウム3.0重量%、1,3-ブチレングリコール5.0重量%およびグリセリン5.0重量%の混合物を加え充分混練し、次に乳酸1.5重量%とヒドロコチゾン含有リポソーム(製造例3により得られたもの)19.8重量%の混合溶液を加え均一になるまで混練し、得られた基剤を、ネル状の基布上に均一に展延塗布しパップ剤を得た。

実施例3

精製水40.0重量%にカオリン5.0重量%とベントナイト3.0重量%の混合物を分散させ、これに水酸化アルミニウム0.2重量%、カルボキシメチルセルロースナトリウム1.0重量%、1,3-ブチレングリコール10.0重量%およびグリセリン20.0重量%からなる混合物を加え充分混練し、次に乳酸1.5重量%とヒドロコチゾン含有リポソーム(製造例1により得られたもの)19.3重量%の混合溶液を加え均一になるまで混練し、得られた基剤をナイロン/PET不織布よ

りなる基布上に均一に展延塗布しパップ剤を得た。

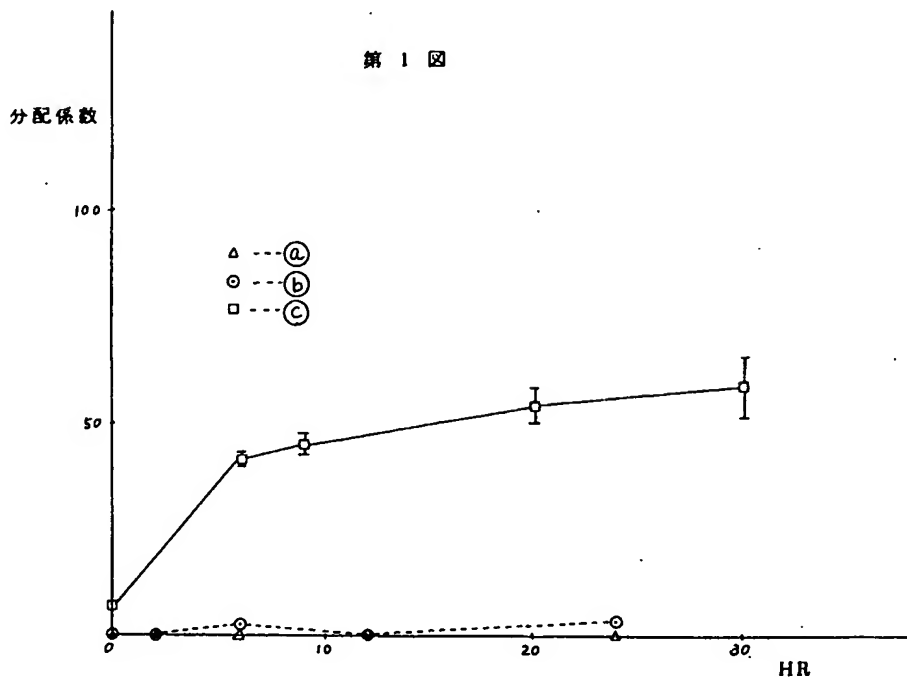
本発明のパップ剤は、パップ剤としてその閉塞効果により、角質層水和をもたらし、その結果として皮膚バリアー能を低下せしめる特徴を有するだけでなく、リポソームをパップ剤中に賦型化することにより、リポソームの薬物担体としての効果及び薬物濃度の増大効果を有するものが提供される。

4. 図面の簡単な説明

第1図は前述のリポソーム溶液-ケラチンパウダー分配実験の結果を示したもので、④はプラス荷電を有する脂質を用いてなるリポソーム、⑤は荷電脂質を有しないリポソーム、⑥はマイナス荷電を有する脂質を用いてなるリポソームである。

特許出願人 ポーラ化成工業株式会社

代理人 弁理士 南 孝 夫



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.